

09/869297

PCT/JP00/00275

4
日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

16.02.00

SP00/275
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application:

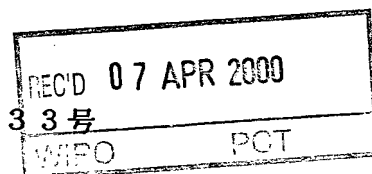
1999年 1月21日

出 願 番 号
Application Number:

平成11年特許願第013033号

出 願 人
Applicant(s):

鐘淵化学工業株式会社



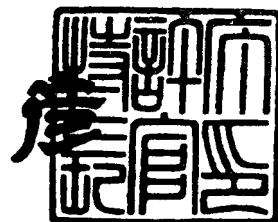
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 3月24日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近 藤 隆 彦



出証番号 出証特2000-3018957

【書類名】 特許願

【整理番号】 TKS-3761

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07B 57/330

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県神戸市垂水区塩屋町 6-31-17 三青荘

【氏名】 前原 克治

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府吹田市芳野町 5-72 パディストン芳野 202 号

【氏名】 川野 茂

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県神戸市垂水区塩屋町 6-31-17 三青荘

【氏名】 山口 誠

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県姫路市網干区和久 140-15

【氏名】 上田 恭義

【特許出願人】

【識別番号】 000000941

【氏名又は名称】 鐘淵化学工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100086586

【弁理士】

【氏名又は名称】 安富 康男

【選任した代理人】

【識別番号】 100104813

【弁理士】

【氏名又は名称】 古谷 信也

【選任した代理人】

【識別番号】 100108431

【弁理士】

【氏名又は名称】 村上 加奈子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 033891

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9705256

【プルーフの要否】 要

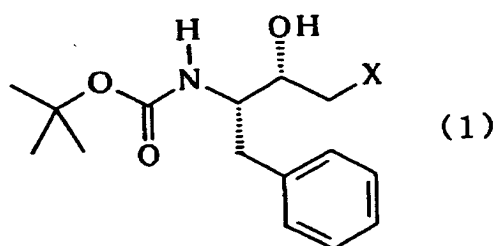
【書類名】 明細書

【発明の名称】 (2S, 3S) - 又は (2R, 3S) - ハロヒドリン誘導
体の精製、単離方法

【特許請求の範囲】

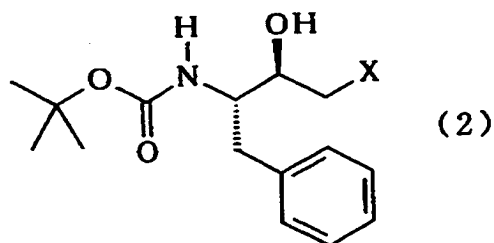
【請求項 1】 下記一般式 (1) :

【化 1】



(式中、Xはハロゲン原子を表す) で表される (2S, 3S) - 1-ハロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン、又は、下記一般式 (2) :

【化 2】



(式中、Xはハロゲン原子を表す) で表される (2R, 3S) - 1-ハロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタンのうち少なくとも一方の化合物を含有する混合物から、混入している不純物を除去するために、炭化水素系溶剤からなる溶剤の存在下で、目的とする化合物 (1) 又は化合物 (2) を結晶化させて採取することを特徴とする、前記 (2S, 3S) - 1-ハロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン又は前記 (2R, 3S) - 1-ハロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタンの精製、単離方法。

【請求項 2】 化合物（1）を結晶化させるに際し、炭化水素系溶剤として、芳香族炭化水素系溶剤を用いる請求項 1 記載の精製、単離方法。

【請求項 3】 補助的な溶剤として、脂肪族炭化水素系溶剤を併用する請求項 2 記載の精製、単離方法。

【請求項 4】 化合物（2）を結晶化させるに際し、炭化水素系溶剤として、脂肪族炭化水素系溶剤を用いる請求項 1 記載の精製、単離方法。

【請求項 5】 補助的な溶剤として、芳香族炭化水素系溶剤を併用する請求項 4 記載の精製、単離方法。

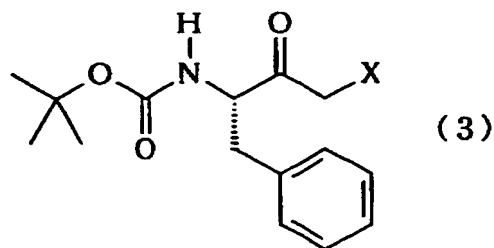
【請求項 6】 脂肪族炭化水素系溶剤は、晶析の終了時に、全溶剤容量に対して 1/2 容量以上を占める請求項 4 又は 5 記載の精製、単離方法

【請求項 7】 化合物（1）及び化合物（2）を含有する混合物から、主溶剤として芳香族炭化水素系溶剤の存在下で、前記化合物（1）を結晶化させて採取し、次いで、前記化合物（2）が優勢に残存する母液の主溶剤を、脂肪族炭化水素系溶剤に置換して、前記化合物（2）を結晶化させて採取する請求項 1、2、3、4、5 又は 6 記載の精製、単離方法。

【請求項 8】 晶析操作は、60℃以下で行われるものである請求項 1、2、3、4、5、6 又は 7 記載の精製、単離方法。

【請求項 9】 化合物（1）又は化合物（2）のうち少なくとも一方を含有する混合物は、下記一般式（3）：

【化 3】



（式中、Xはハロゲン原子を表す）で表される（3S）-1-ハロ-2-オキソ-3-N-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ-4-フェニルブタンをジアステレオ選択的に還元する方法を経て得られたものである請求項 1、2、3、4、5、6、7 又は 8 記載の精製、単離方法。

【請求項 10】 ジアステレオ選択的な還元反応は、化合物（1）を優勢に生成させるために、ナトリウムビス（2-メトキシ-エトキシ）アルミニウムハイドライド、リチウムアルミニウムハイドライド、ナトリウムボロハイドライド、カリウムボロハイドライド、テトラメチルアンモニウムボロハイドライド、アルミニウムトリアルコキシド、リチウムアルミニウムトリアルコキシハイドライド若しくは置換されたアルミニウムアルコキシドを還元剤として用いるか、又は、キャンディダ属、ゲオトリカム属、メッシュニコワ属、パキソレン属、ピキア属、ロードトルラ属、トリコスボロン属若しくはボトリオアスカス属に属する微生物を用いて行われるものである請求項 9 記載の精製、単離方法。

【請求項 11】 ジアステレオ選択的な還元反応は、化合物（2）を優勢に生成させるために、キャンディダ属、ピキア属、クリプトコッカス属、シテロマイセス属、デバリオマイセス属、ウィリオプシス属、クロエッケラ属、リポマイセス属、ロードスポリディウム属、ロードトルラ属、サッカロマイコプシス属又はウインゲア属に属する微生物を用いて行われるものである請求項 9 記載の精製、単離方法。

【請求項 12】 化合物（1）又は化合物（2）のうち少なくとも一方を含有する混合物は、化合物（3）をジアステレオ選択的に還元した後、炭化水素系溶剤を用いて反応混合物を抽出し、分離した有機相を濃縮することにより得られたものであるか、又は、有機溶剤で反応混合物を抽出し、分離した有機相の溶剤を最終的に炭化水素系溶剤に置換することにより得られたものである請求項 9、10 又は 11 記載の精製、単離方法。

【請求項 13】 化合物（1）を優勢に含有する混合物は、前記化合物（1）が優勢に生成するように化合物（3）を還元した後、芳香族炭化水素系溶剤を用いて反応混合物を抽出し、分離した有機相を濃縮することにより得られたものである請求項 12 記載の精製、単離方法。

【請求項 14】 化合物（2）を優勢に含有する混合物は、前記化合物（2）が優勢に生成するように化合物（3）を還元した後、有機溶剤で反応混合物を抽出し、分離した有機相の溶剤を最終的に脂肪族炭化水素系溶剤に置換することによ

り得られたものである請求項 12 記載の精製、単離方法。

【請求項 15】 化合物 (2) を優勢に含有する混合物は、前記化合物 (2) が優勢に生成するように化合物 (3) を還元した後、芳香族炭化水素系溶剤を用いて反応混合物を抽出し、分離した有機相の溶剤を最終的に脂肪族炭化水素系溶剤に置換することにより得られたものである請求項 14 記載の精製、単離方法。

【請求項 16】 化合物 (1) 又は化合物 (2) のうち少なくとも一方を含有する混合物を得るための操作は、60℃以下で行われるものである請求項 12、13、14 又は 15 記載の精製、単離方法。

【請求項 17】 化合物 (1) 又は化合物 (2) を結晶として採取するための全操作は、60℃以下で行われるものである請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15 又は 16 記載の精製、単離方法。

【請求項 18】 芳香族炭化水素系溶剤は、ベンゼン、トルエン、キシレン及びエチルベンゼンからなる群より選択された少なくとも 1 種である請求項 2、3、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16 又は 17 記載の精製、単離方法。

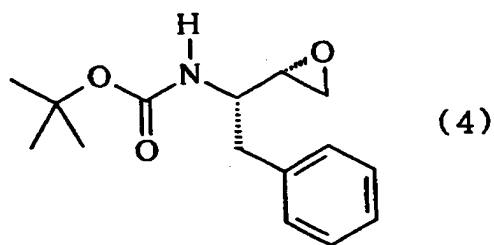
【請求項 19】 芳香族炭化水素系溶剤は、トルエンである請求項 18 記載の精製、単離方法。

【請求項 20】 脂肪族炭化水素系溶剤は、ペンタン、ヘキサン、メチルシクロヘキサン及びヘプタンからなる群より選択された少なくとも 1 種である請求項 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18 又は 19 記載の精製、単離方法。

【請求項 21】 脂肪族炭化水素系溶剤は、ヘキサンである請求項 20 記載の精製、単離方法。

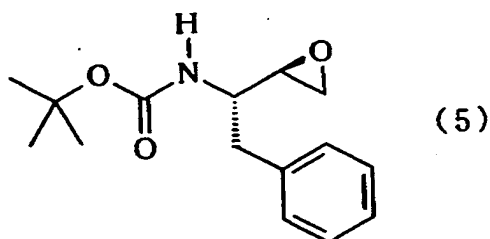
【請求項 22】 化合物 (1) 又は化合物 (2) を含有する混合物に混入している不純物は、各々のジアステレオマーである前記化合物 (2) 又は前記化合物 (1)、化合物 (3)、下記一般式 (4) :

【化 4】



で表される (2S, 3S)-1, 2-エポキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン、及び、下記一般式 (5) :

【化 5】



で表される (2R, 3S)-1, 2-エポキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタンからなる群より選択された少なくとも 1つの化合物である請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20又は21記載の精製、単離方法。

【請求項 23】 式 (1)、式 (2) 及び式 (3) において X で表されるハロゲン原子は、塩素である請求項 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21又は22記載の精製、単離方法。

【発明の詳細な説明】

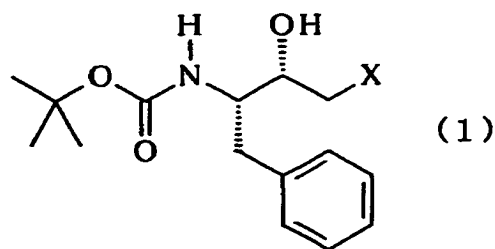
【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、一般式 (1) :

【0002】

【化6】

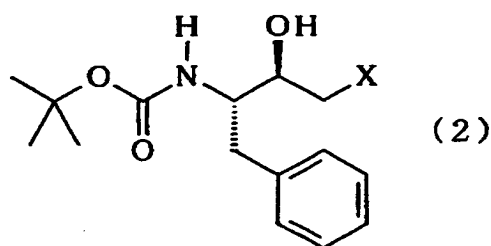


【0003】

(式中、Xはハロゲン原子を表す) で表される (2S, 3S) -1-ハロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン、又は、一般式 (2) :

【0004】

【化7】



【0005】

(式中、Xはハロゲン原子を表す) で表される (2R, 3S) -1-ハロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタンを精製、単離する方法に関する。上記化合物は、医薬品の製造中間体、特に、HIVプロテアーゼ阻害剤の製造中間体として極めて有用である (例えば、特開平6-206857号、特開平8-109131号、特開平8-225557号等を参照)。

【0006】

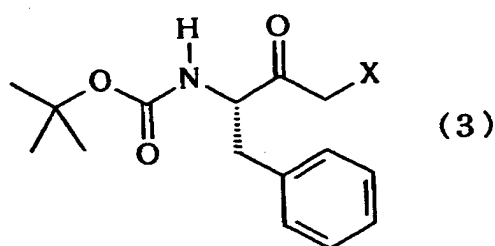
【従来の技術】

(2S, 3S) -1-ハロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン (1) [以下、化合物 (1) ともいう] 又は (2R, 3S) -1-ハロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキ

シカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン (2) [以下、化合物 (2) ともいう] は、例えば、一般式 (3) :

【0007】

【化8】



【0008】

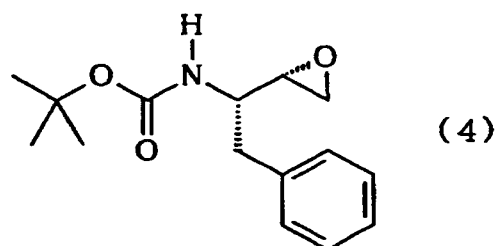
(式中、Xはハロゲン原子を表す) で表される (3S)-1-ハロ-2-オキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン [以下、化合物 (3) ともいう] の2位のオキシ基を、ボラン化合物やアルミニウム化合物を還元剤として用いて還元する方法 (例えば、特開平6-206857、特開平8-109131、特開平8-225557等を参照)、又は、微生物を用いて還元する方法 (例えば、特開平9-285等を参照) により、ジアステレオ選択的に生成させることができる。

【0009】

このようにして得られる化合物 (1) 又は化合物 (2) には、通常、還元時の選択性や変換率に基づいて、副生したもう一方のジアステレオマーである化合物 (2) 又は化合物 (1) や、残存した未反応基質である化合物 (3) が、不純物として混入している。また、上記化合物 (1) 及び上記化合物 (2) は、必ずしも安定ではないために、その単離に至る過程において、条件によっては、分解による収量低下又は分解物による品質低下が生じうる。複数種類ある分解物の構造は必ずしも特定できていないが、例えば、下記一般式 (4) :

【0010】

【化9】



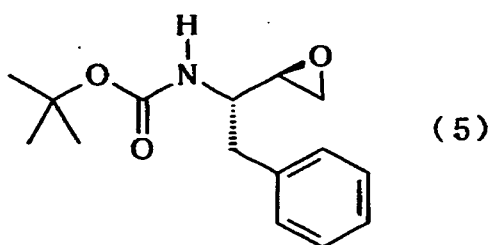
【0011】

で表される (2S, 3S) - 1, 2-エポキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン [以下、化合物 (4) ともいう] や、

下記一般式 (5) :

【0012】

【化10】



【0013】

で表される (2R, 3S) - 1, 2-エポキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン [以下、化合物 (5) ともいう] が生成する。

【0014】

従って、高品質の上記化合物 (1) 又は上記化合物 (2) を収量良く単離するためには、各々のジアステレオマーである上記化合物 (2) 又は上記化合物 (1)、未反応基質である上記化合物 (3)、分解物である上記化合物 (4) 及び上記化合物 (5) 等の構造類似不純物を主とした各種不純物の混入を最小限にとどめるための優れた精製、単離方法が必要となる。

【0015】

従来、上記化合物 (1) の精製、単離方法としては、例えば、以下の方法が知ら

れている。

i) 還元反応後、 KHSO_4 水でクエンチした後、反応混合物を濃縮して黄色固体を得、この黄色固体を水でリスラリー処理した後、ヘキサンで洗浄し、乾燥する。ついで、乾燥固体を熱酢酸エチルで抽出し、活性炭やセライトで処理して濾過した後、濃縮し、次いで冷却晶析して、苔のような褐色結晶として取得する。収率 45.5%、(2S, 3S) 体 / (2R, 3S) 体 = 95.6 / 2.0 (特開平 8-225557 号)。

【0016】

ii) 還元反応後、 KHSO_4 水でクエンチした後、酢酸エチルで抽出し、 MgSO_4 で乾燥・濾過後、濃縮して白色固体を得る。この固体を熱酢酸エチルから再結晶する。収率 50%、(2R, 3S) 体を数%含む (特開平 6-206857 号)。

【0017】

iii) 還元反応後、 KHSO_4 水でクエンチした後、酢酸エチルで抽出し、 MgSO_4 で乾燥・濾過後、濃縮して灰白色固体を得る。この固体を熱酢酸エチル / ヘキサン (50 / 50) から再結晶して針状結晶を得る。収率 53% (特開平 8-225557 号)。

【0018】

また、上記化合物 (2) の単離方法としては、例えば、カラムクロマトグラフィーを用いて単離する方法が知られている (特開平 6-206857 号)。

【0019】

しかしながら、これらの方法では、得られる化合物の品質と収量は必ずしも両立しない。また、商業的規模での生産において好ましくない種々の試剤を大量に使用したり、濃縮、晶析や濾過操作が煩雑であるか又は困難を伴うものであり、操作性や生産性において必ずしも満足できるものではない。このため、大量生産のための実用的方法としては好ましいものではなかった。

【0020】

このような状況下において、HIV プロテアーゼ阻害剤の有用な製造中間体である (2S, 3S) - 1-ハロ-2-ヒドロキシ-3-N- (tert-ブトキシ

カルボニル) アミノ-4-フェニルブタン (1) 又は (2R, 3S)-1-ハロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン (2) を大量生産するための実用的な精製、単離方法を確立することは、格別重要な意義を有している。

【0021】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記現状に鑑み、上記化合物 (1) 又は上記化合物 (2) を、収率良く高品質で単離しうる、大量生産のための実用的な精製、単離方法を提供することを目的とするものである。

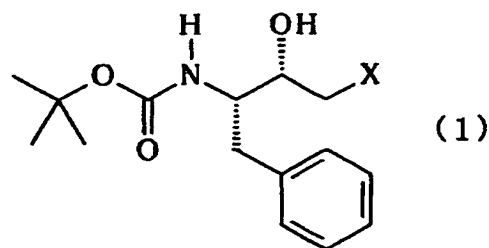
【0022】

【課題を解決するための手段】

すなわち、本発明は、下記一般式 (1) :

【0023】

【化 1 1】

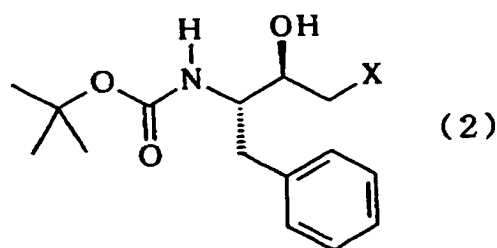


【0024】

(式中、Xはハロゲン原子を表す) で表される (2S, 3S)-1-ハロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン、又は、下記一般式 (2) :

【0025】

【化 12】



【0026】

(式中、Xはハロゲン原子を表す)で表される(2R, 3S)-1-ハロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-フェニルブタンのうち少なくとも一方の化合物を含有する混合物から、混入している不純物を除去するために、炭化水素系溶剤からなる溶剤の存在下で、目的とする化合物(1)又は化合物(2)を結晶化させて採取することからなる、上記化合物(1)又は上記化合物(2)の精製、単離方法である。

以下、本発明を詳述する。

【0027】

【発明の実施の形態】

本発明の精製、単離方法は、上記化合物(1)又は上記化合物(2)のうち少なくとも一方を含有する混合物から、混入している不純物を除去するために、炭化水素系溶剤からなる溶剤の存在下で、目的とする上記化合物(1)又は上記化合物(2)を結晶化させて採取するものである。

【0028】

上記一般式(1)、(2)及び(3)において、Xは、ハロゲン原子を表す。上記ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素が挙げられるが、合成の容易さ等から、塩素原子又は臭素原子が好ましく、塩素原子がより好ましい。

【0029】

本発明の方法で用いられる化合物(1)又は化合物(2)のうち少なくとも一方を含有する混合物は、例えば、上記一般式(3)で表される(3S)-1-ハロ-2-オキソ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-フェニルブタンを、ボラン化合物やアルミニウム化合物等の還元剤を用いてジアステレ

オ選択的に還元する方法や、微生物を用いてジアステレオ選択的に還元する方法を経て得ることができる。具体的な方法としては、公知の方法を制限なく採用することができる（例えば、特開平 6-206857 号、特開平 8-109131 号、特開平 8-225557 号、特開平 9-285 号等を参照）。

【0030】

上記還元反応に用いる還元剤としては特に限定されず、例えば、ナトリウムビス（2-メトキシ-エトキシ）アルミニウムハイドライド、リチウムアルミニウムハイドライド、ナトリウムボロハイドライド、カリウムボロハイドライド、テトラメチルアンモニウムボロハイドライド；アルミニウムトリイソプロポキシドやアルミニウムトリ-*sec*-ブトキシド等のアルミニウムトリアルコキシド；リチウムアルミニウムトリ-*tert*-ブトキシハイドライド等のリチウムアルミニウムトリアルコキシハイドライド；メタンスルホニルオキシアルミニウムジイソプロポキシドやエタンスルホニルオキシアルミニウムジイソプロポキシド等の置換されたアルミニウムアルコキシド等を挙げることができる（例えば、特開平 6-206857 号、特開平 8-109131 号、特開平 8-225557 号、特開平 8-99959 号、特願平 9-162005 号等を参照）。これらの還元剤は、一般に、上記化合物（1）を優勢に生成させるのに有効である。

【0031】

上記還元反応に用いる微生物としては、キャンディダ属、ゲオトリカム属、メッシュニコワ属、パキソレン属、ピキア属、ロードトルラ属、トリコスポロン属、ジゴサッカロマイセス属、ボトリオアスカス属、クリプトコッカス属、シテロマイセス属、デバリオマイセス属、ウィリオブシス属、クロエッケラ属、リボマイセス属、ロードスポリディウム属、ロードトルラ属、サッカロマイコブシス属、ウィンゲア属等に属する微生物を挙げることができる。一般に、キャンディダ属、ゲオトリカム属、メッシュニコワ属、パキソレン属、ピキア属、ロードトルラ属、トリコスポロン属又はボトリオアスカス属に属する微生物は、上記化合物（1）を優勢に生成させるのに有効であり、キャンディダ属、ピキア属、クリプトコッカス属、シテロマイセス属、デバリオマイセス属、ウィリオブシス属、クロエッケラ属、リボマイセス属、ロードスポリディウム属、ロードトルラ属、サッ

カロマイコプシス属又はウインゲア属に属する微生物は、上記化合物(2)を優勢に生成させるのに有効である(特開平9-285号等を参照)。

【0032】

このような方法で上記化合物(3)をジアステレオ選択的に還元した後、生成した上記化合物(1)及び/又は上記化合物(2)を、一般に、有機溶剤と水の共存下、酸性～弱塩基性の範囲内で有機相に抽出する。この場合、塩基性が強いと、例えば、上記化合物(4)や上記化合物(5)への分解が顕著となり、収量や取得結晶の品質に悪影響を及ぼすので好ましくない。上記酸性～弱塩基性の範囲としては、通常、pH0～9であり、好ましくはpH1～8である。

【0033】

上記抽出操作において酸性～弱塩基性に調整するために、酸又は/及び塩基を用いることができる。上記酸及び塩基としては特に限定されないが、酸としては、塩酸、硫酸等の鉱酸が好ましく、塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩が好ましい。

【0034】

上記抽出操作で用いられる有機溶剤としては特に限定されないが、後の晶析操作を考慮すると、炭化水素系溶剤が好ましい。特に、晶析操作で上記化合物(1)を取得する場合には、芳香族炭化水素系溶剤を用いることがより好ましい。また、上記化合物(2)を取得する場合には、芳香族炭化水素系溶剤及び/又は脂肪族炭化水素系溶剤を用いることがより好ましい。なお、上記炭化水素系溶剤、上記芳香族炭化水素系溶剤及び上記脂肪族炭化水素系溶剤としては、後に掲げるものを好適に使用することができる。

【0035】

更に、上記抽出操作で用いられる有機溶剤としては、後で分離する有機相からの水分除去等を考慮すれば、

・水と混和せず、水と共沸混合物を形成し、かつ、共沸混合組成における水の含有量が約1/10容量～約1/2容量である有機溶剤、

・水と混和せず、水相と接触する際の温度における水の溶解度が $1/100$ 重量以下であり、かつ、水と共沸混合物を形成しうる有機溶剤、又はこれらの有機溶剤を少なくとも1種以上含有する混合溶剤を用いることが好ましい。前者の有機溶剤で好ましいものとしては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン等の芳香族炭化水素系溶剤；2-ペンタノン、メチルイソブチルケトン等のケトン系溶剤；酢酸プロピル、酢酸ブチル等の酢酸エステル溶剤等を挙げることができる。後者の有機溶剤で好ましいものとしては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン等の芳香族炭化水素系溶剤；塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶剤等を挙げることができる。しかしながら、抽出効率、分離した有機相からの水分除去、晶析時の溶剤としての利用性等の観点から、ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン等の芳香族炭化水素系溶剤が好ましく、トルエン、キシレンがより好ましく、トルエンが最も好ましい。

【0036】

このように抽出を行い分離した有機相は、必要に応じて、酸性～弱塩基性の範囲内で、水洗を行ってもよい。この際に用いられる洗浄水としては特に限定されず、水その他、例えば、塩酸水溶液、硫酸水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液、塩化ナトリウム水溶液、硫酸ナトリウム水溶液等の水溶液を挙げることができる。

【0037】

以上のようにして得られた上記化合物(1)及び／又は上記化合物(2)を含有する有機相を、濃縮(好ましくは、共沸脱水して水分を除去する)することにより、晶析に適した濃度に調整する。このようにして、上記化合物(1)及び／又は上記化合物(2)を含有する混合物を得ることができる。

【0038】

上記化合物(1)及び／又は上記化合物(2)を含有する混合物は、上述のように、上記化合物(3)をジアステレオ選択的に還元した後の反応混合物を、上記炭化水素系溶剤を用いて抽出し、分離した有機相を濃縮することにより得てもよいが、別法として、適当な有機溶剤で反応混合物を抽出し、分離した有機相の溶

剤を最終的に上記炭化水素系溶剤に置換することにより得ることもできる。

【0039】

上記化合物(1)を優勢に含有する混合物を得るためには、上記化合物(1)を優勢に生成させた還元反応の後、芳香族炭化水素系溶剤を用いて反応混合物を抽出し、分離した有機相を濃縮することが好ましい。

【0040】

これに対して、上記化合物(2)を優勢に含有する混合物を得るためには、上記化合物(2)を優勢に生成させた還元反応の後、反応混合物を有機溶剤で抽出し、分離した有機相の溶剤を最終的に脂肪族炭化水素系溶剤に置換することが好ましい。より好ましくは、上記還元反応の反応混合物を芳香族炭化水素系溶剤を用いて抽出し、分離した有機相の溶剤を最終的に脂肪族炭化水素系溶剤に置換する手法である。

【0041】

いずれの場合であっても、上記化合物(1)や上記化合物(2)は必ずしも熱的に安定ではないため、濃縮(共沸脱水)操作は、速やかに完了させるのが好ましい。

また、分解を最小限に抑えるために、上記混合物を得るための操作は、60℃以下で行うのが好ましく、より好ましくは50℃以下で行う。

【0042】

本発明の精製、単離方法は、このようにして得られた混合物から、炭化水素系溶剤からなる溶剤の存在下で、上記混合物に優勢に存在する化合物(1)又は化合物(2)のいずれか一方を結晶化させて、結晶として採取するとともに、上記混合物に混入していた不純物を上記炭化水素系溶剤からなる母液に除去することである。

【0043】

上記炭化水素系溶剤としては特に限定されず、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン等の芳香族炭化水素系溶剤；ペンタン、ヘキサン、メチルシクロヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素系溶剤を挙げることができる。上記芳香族炭化水素系溶剤としては、炭素数が6～8のものが好ましく、トルエ

ン、キシレン又はエチルベンゼンがより好ましく、トルエンが更に好ましい。上記脂肪族炭化水素系溶剤としては、炭素数が5～7のものが好ましく、ヘキサン、メチルシクロヘキサン、ヘプタンがより好ましく、ヘキサンが更に好ましい。上記炭化水素系溶剤は、単独で用いてもよいし、必要に応じて、2種以上を混合して用いてもよい。なお、上記炭化水素系溶剤からなる溶剤には、他の溶剤も悪影響のない範囲で含まれていてもよい。上記他の溶剤としては、例えば、上述したような有機溶剤などを用いることができる。

【0044】

結晶化させたい目的物が上記化合物(1)である場合には、上記炭化水素系溶剤として、上記芳香族炭化水素系溶剤を用いることが好ましい。また、結晶化させたい目的物が化合物(2)である場合は、上記炭化水素系溶剤として、上記脂肪族炭化水素系溶剤を用いることが好ましい。

【0045】

特に、上記化合物(2)を採取する場合、好適に上記化合物(2)を晶析させるために、上記脂肪族炭化水素系溶剤の存在は必須である。この場合、上記脂肪族炭化水素系溶剤の存在量は、晶析の終了時で、全溶剤容量に対して1/2容量以上を占めることが好ましく、より好ましくは2/3容量以上であり、更に好ましくは3/4容量以上である。この存在量は、上記脂肪族炭化水素系溶剤の逐次添加等によって達成することが好ましい。

【0046】

上記晶析においては、上記芳香族炭化水素系溶剤又は上記脂肪族炭化水素系溶剤を単独で用いてもよいが、上記芳香族炭化水素系溶剤と上記脂肪族炭化水素系溶剤とを組み合わせ用いるほうが好ましい。すなわち、上記化合物(1)の結晶化においては、上記芳香族炭化水素系溶剤を主溶剤として用い、必要に応じて、脂肪族炭化水素系溶剤を補助的な溶剤として併用することが好ましい。一方、上記化合物(2)の結晶化においては、上記脂肪族炭化水素系溶剤を主溶剤として用い、必要に応じて、芳香族炭化水素系溶剤を補助的な溶剤として併用することが好ましい。

【0047】

本発明の精製、単離方法を用いれば、例えば、上記化合物（１）及び上記化合物（２）を含有し、そのうち上記化合物（１）が優勢である混合物から、主溶剤として上記芳香族炭化水素系溶剤の存在下で、上記化合物（１）を結晶化させて結晶として高収率で採取し、次いで、上記化合物（２）が優勢に残存する母液の主溶剤を、上記脂肪族炭化水素系溶剤に置換して、上記化合物（２）を結晶化させて結晶として採取することにより、上記化合物（１）と上記化合物（２）を分別することもできる。上記化合物（２）を晶析させる段階では、芳香族炭化水素系溶剤を補助的な溶剤として利用することができ、また、化合物（２）の核化促進のため、種晶を用いることが好ましい。

【0048】

本発明の方法において、晶析操作は、冷却晶析、濃縮晶析等の公知の方法を用いて実施することができ、公知の方法を組み合わせて実施することもできる。

本発明の方法における結晶化時の温度は、60℃以下であることが好ましく、より好ましくは50℃以下であるが、収量を高めるためには、適宜、冷却（冷却晶析）するのが好ましい。

また、結晶化に際しては、必要に応じ、種晶を添加して核化を促進させることができる。

【0049】

このようにして析出した化合物（１）又は化合物（２）の結晶は、通常、減圧濾過、加圧濾過、遠心分離等の公知の固液分離法により母液から分離して、得られた目的物の湿体を、例えば、晶析時に用いた溶剤を用いて洗浄した後、必要に応じて、減圧乾燥（真空乾燥）することにより、乾体とすることができる。

【0050】

以上のような化合物（１）又は化合物（２）を結晶として採取するための全操作は、目的化合物の分解を最小限に抑えるために、60℃以下で行うのが好ましく、より好ましくは50℃以下で行う。

【0051】

上記のような本発明の精製、単離方法を用いると、一段階の晶析によって、効率よく、従来技術よりも（収率、品質、濾過性等の点において）良好に、化合物（

1) 又は化合物(2)を採取することができる。言うまでもないが、この精製、単離方法は、再結晶方法としても用いることができる。

【0052】

なお、上記化合物(1)を優勢に含有する混合物に混入する可能性があり、本発明の精製、単離方法において除去される主なものは、上記一般式(2)の(2R, 3S)-1-ハロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-フェニルブタン、上記一般式(3)の(3S)-1-ハロ-2-オキソ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-フェニルブタン、上記一般式(4)の(2S, 3S)-1, 2-エポキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-フェニルブタン、及び/又は、上記一般式(5)の(2R, 3S)-1, 2-エポキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-フェニルブタンである。

【0053】

また、上記化合物(2)を優勢に含有する混合物に混入する可能性があり、本発明の精製、単離方法において除去される主なものは、上記一般式(1)の(2S, 3S)-1-ハロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-フェニルブタン、上記一般式(3)の(3S)-1-ハロ-2-オキソ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-フェニルブタン、上記一般式(4)の(2S, 3S)-1, 2-エポキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-フェニルブタン、及び/又は、上記一般式(5)の(2R, 3S)-1, 2-エポキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-フェニルブタンである。

【0054】

【実施例】

以下に実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例にのみ限定されるものではない。

【0055】

実施例1

(2S, 3S)-1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシ

カルボニル) アミノ-4-フェニルブタン4.6gを含有する酢酸エチルとトルエンの混合溶液[トルエン:酢酸エチル=3:1(容量/容量)]101.7gを、窒素雰囲気下、内温30~40℃で、液量42.0gとなるまで強撹拌下、減圧(約100mmHg)濃縮した。引き続き、強撹拌しつつ、内圧5~50mmHgで、トルエンを添加しつつ液量を一定に保ちながら留去し、酢酸エチル含量が3重量%になるまで溶剤を置換した[処理濃度10%(基質重量/溶液重量)]。窒素で常圧に戻し、窒素雰囲気下、強撹拌しつつ、50℃で1時間保持し、更に、ゆっくりと内温5℃まで冷却し、内温5℃で1時間保持した。

析出した結晶を減圧濾過し、十分に脱液した後、トルエン15mlで洗浄した(濾過性は非常に良好であった)。その後、減圧乾燥(約1~10mmHg、20~40℃、約4時間)し、(2S, 3S)-1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-フェニルブタンの結晶を4.5g(収量97%)得た。

【0056】

処理前の(2S, 3S)-1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-フェニルブタンの品質(濃縮乾固から真空乾燥後)

純度: 82.3重量%

(2S, 3S)体 / ((2S, 3S)体 + (2R, 3S)体) : 95.0%

(3S)-1-クロロ-2-オキソ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-フェニルブタン含量: 1.1area%

【0057】

処理後に得られた(2S, 3S)-1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-フェニルブタン結晶の品質

純度: 99.7重量%

(2S, 3S)体 / ((2S, 3S)体 + (2R, 3S)体) : 99.7%

(3S)-1-クロロ-2-オキソ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-フェニルブタン含量: 0.1area%未満

(2S, 3S)-1, 2-エポキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル

) アミノ-4-フェニルブタン: 0.1 area%未満

(2R, 3S)-1, 2-エポキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)

) アミノ-4-フェニルブタン: 0.1 area%未満

平均結晶粒径: 約300~400 μm

【0058】

実施例2

(2R, 3S)-1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン2.7gを含有するトルエン抽出液15.6gを、窒素雰囲気下、内温30~40℃を保ちながら、液量6.9gとなるまで強撹拌を行いつつ、減圧(約100mmHg)濃縮した。引き続き、強撹拌しつつ、ヘキサンを18.1g添加した[基質処理濃度: 約11重量%(基質重量/溶液重量)]。その後、強撹拌を継続しながら、40℃で1時間保持し、更に、ゆっくりと内温を-5℃まで冷却し、内温を-5℃で1時間保持した。

析出した結晶を減圧濾過して十分に脱液した後、ヘキサン10mlで洗浄した(濾過性は非常に良好であった)。減圧乾燥(約1~10mmHg、20~40℃、約3時間)し、(2R, 3S)-1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタンの結晶を2.6g(収量94.5%)得た。

【0059】

処理前の(2R, 3S)-1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタンの品質(濃縮乾固から真空乾燥後)

純度: 96.8重量%

(2R, 3S)体/(2R, 3S)体+(2S, 3S)体: 99.7%

(3S)-1-クロロ-2-オキソ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)
) アミノ-4-フェニルブタン含量: 1.4 area%

【0060】

処理後に得られた(2R, 3S)-1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン結晶の品質

純度：99.9重量%

(2R, 3S) 体 / ((2R, 3S) 体 + (2S, 3S) 体) : 99.9%以上
(3S) - 1-クロロ-2-オキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)
アミノ-4-フェニルブタン含量：0.1 area%未満

(2S, 3S) - 1, 2-エポキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)
アミノ-4-フェニルブタン：0.1 area%未満

(2R, 3S) - 1, 2-エポキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)
アミノ-4-フェニルブタン：0.1 area%未満

平均結晶粒径：425 μ m以上

【0061】

実施例 3

(2S, 3S) - 1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン 8.4 g、及び、(2R, 3S) - 1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン 2.5 g を含有するトルエンと酢酸エチルの混合溶液 [トルエン：酢酸エチル = 3 : 1 (容量/容量)] 200.0 g を、窒素雰囲気下、内温 30~40℃ で、液量 83.8 g となるまで強撹拌下、減圧 (約 100 mm Hg) 濃縮した。引き続き、強撹拌しつつ、内圧 5~50 mm Hg で、トルエンを添加しつつ液量を一定に保ちながら留去し、酢酸エチル含量が 4 重量% になるまで溶剤を置換した [処理濃度約 10% (基質重量/溶液重量)]。窒素で常圧に戻し、窒素雰囲気下、強撹拌しつつ、50℃ で 1 時間保持し、更に、ゆっくりと内温 5℃ まで冷却し、内温 5℃ で 1 時間保持した。

析出した結晶を減圧濾過し、十分に脱液した後、トルエン 30 ml で洗浄した。その後、得られた湿結晶を減圧乾燥 (約 1~10 mm Hg、20~40℃、約 10 時間) し、(2S, 3S) - 1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン 8.4 g を結晶として得た。

【0062】

次いで、母液 47.8 g を、窒素雰囲気下、内温 30~40℃ を保ちながら、液

量 5.4 g となるまで強撹拌を行いつつ、減圧 (約 100 mmHg) 濃縮した。引き続き、強撹拌しつつ、ヘキサン 13.7 g を添加し [処理濃度約 11 重量% (基質重量/溶液重量)]、室温でフィルターを通して、(2R, 3S)-1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-フェニルブタン 2.2 g を含有する晶析前液を得た。

その後、ヘキサン 10 ml を添加し、次いで (2R, 3S)-1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-フェニルブタンの結晶 3 mg を種晶として添加し、12 時間、20℃で撹拌し、更に 5℃に冷却後、同温度を 1 時間保持し、晶析操作を完了させた。

析出した結晶を減圧濾過し、充分に脱液した後、ヘキサン 10 ml で洗浄した。その後、減圧乾燥 (約 1~10 mmHg、20~40℃、約 3 時間) し、(2R, 3S)-1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-フェニルブタンの結晶 1.2 g を得た。

【0063】

処理前の (2S, 3S)-1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-フェニルブタン及び (2R, 3S)-1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-フェニルブタンを含有する溶液の品質 (濃縮乾固から真空乾燥後)

(2S, 3S) 体 / ((2S, 3S) 体 + (2R, 3S) 体) : 76.8%

【0064】

処理後に得られた (2S, 3S)-1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-フェニルブタン結晶の品質

(2S, 3S) 体 / ((2S, 3S) 体 + (2R, 3S) 体) : 97.8%

(2S, 3S)-1, 2-エポキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-フェニルブタン : 0.1 area% 未満

(2R, 3S)-1, 2-エポキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-フェニルブタン : 0.1 area% 未満

【0065】

(2R, 3S)-1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシ

カルボニル) アミノ-4-フェニルブタンの晶析前液の品質 (濃縮乾固から真空乾燥後)

(2R, 3S) 体 / ((2R, 3S) 体 + (2S, 3S) 体) : 90.8%

【0066】

処理後に得られた (2R, 3S)-1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン結晶の品質

(2R, 3S) 体 / ((2R, 3S) 体 + (2S, 3S) 体) : 97.7%

(2S, 3S)-1, 2-エポキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)
アミノ-4-フェニルブタン : 0.1 area% 未満

(2R, 3S)-1, 2-エポキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル)
アミノ-4-フェニルブタン : 0.1 area% 未満

【0067】

【発明の効果】

本発明は、上記の構成よりなるので、簡便かつ効率的に商業的規模で精製、単離方法を実施でき、(2S, 3S)-1-ハロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタン、又は、(2R, 3S)-1-ハロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-フェニルブタンを収量よく品質のよい状態で取得することができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 (2S, 3S)-1-ハロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tertブトキシカルボニル)アミノ-4-フェニルブタン(1)又は(2R, 3S)-1-ハロ-2-ヒドロキシ-3-N-(tertブトキシカルボニル)アミノ-4-フェニルブタン(2)を収率良く高品質で単離しうる、大量生産のための実用的な精製、単離方法を提供する。

【解決手段】 上記化合物(1)又は/及び上記化合物(2)を含有する混合物から、混入している不純物を除去するために、炭化水素系溶剤からなる溶剤の存在下で、目的とする化合物(1)又は化合物(2)を結晶化させて採取する。

【選択図】 なし

特平11-013033

認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第013033号
受付番号	59900048769
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成11年 1月25日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成11年 1月21日
-------	-------------

次頁無

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000941]

1. 変更年月日 1990年 8月27日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号

氏 名 鐘淵化学工業株式会社

